Favipiravir para tratamento de pacientes com Covid-19

Agosto/2020

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e
Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

NOTA TÉCNICA

1. ASSUNTO

Medicamento favipiravir (Avigan®), para auxiliar no combate à COVID-19.

2. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo apresentar revisão rápida da literatura sobre a eficácia e a segurança do medicamento favipiravir no tratamento de pacientes com COVID-19.

3. ANÁLISE

Condição clínica

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (abreviado para SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), anteriormente conhecida como novo coronavírus (2019-nCoV), é um agente zoonótico emergente que surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, China, causando manifestações respiratórias, digestivas e sistêmicas, sendo a doença nomeada de COVID-19 (do inglês *Coronavirus Disease 2019*) (1).

Revisão sistemática recentemente publicada incluiu 19 estudos que descreveram as características clínicas e laboratoriais da doença (2). Os autores identificaram que febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%) foram as manifestações clínicas mais prevalentes. Em relação aos achados laboratoriais, diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%) foram os resultados laboratoriais mais prevalentes (3). Nas radiografias de tórax, o comprometimento da pneumonia era predominantemente bilateral em 73% dos pacientes. Entre os pacientes, dos 20,3% que necessitaram de UTI, 32,8% tinham Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA); 13,0% com lesão cardíaca aguda; 7,9 % com lesão renal aguda (IC95% 1,8-14,0%); 6,2% com choque e 13,9% tiveram resultados fatais (3).

Até o momento, não existem tratamentos específicos para pacientes com doença de coronavírus - 19 (COVID - 19), e os tratamentos disponíveis hoje são baseados em experiências

anteriores com vírus semelhantes, como o coronavírus grave relacionado à síndrome respiratória aguda (SARS - CoV), síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e vírus da gripe. À medida que a incidência e a mortalidade da COVID-19 aumentam rapidamente, as opções de tratamento são limitadas e o reaproveitamento de produtos farmacêuticos existentes oferece uma oportunidade imediata de tratamento. Embora não exista tratamento licenciado que atue especificamente contra o COVID-19, medicamentos como antivirais de amplo espectro estão sendo empregados como adjuvantes experimentais nos cuidados de suporte. Nenhuma dessas terapêuticas ainda foi definitivamente comprovada como eficaz para o COVID-19, mas várias se mostraram promissoras em investigações em estágio inicial. Uma dessas opções de tratamento é o favipiravir, inibidor da RNA polimerase, projetado para tratar a gripe e testado para o Ebola entre outras doenças (4–6).

A tecnologia

Favipiravir é um antiviral experimental que está sendo testado para uso contra a nova doença do coronavírus, COVID-19. O fármaco é um derivado da pirazina carboxamida que inibe seletivamente a RNA polimerase dependente do RNA viral da influenza, bloqueando assim o processo de replicação, agindo negativamente na cópia genética. Devido à sua atividade contra vírus RNA, ele foi testado contra vários vírus RNA, incluindo H1N1 e Ebola. O antiviral tem como alvo as enzimas RNA polimerase dependentes de RNA (RdRp), necessárias para a transcrição e replicação de genomas virais, e se mostrou eficaz contra os subtipos e cepas deste vírus, incluindo aquelas sensíveis ou resistentes à neuraminidase e inibidores M2. (7–9). O favipiravir foi desenvolvido pela Toyami Chemical para inibir a replicação de RNA do vírus da influenza e foi aprovado para uso médico no Japão em 2014 e continua a ser comercializado para influenza no Japão, sob a marca Avigan®. Além disso, o Japão está atualmente testando o medicamento para o tratamento da COVID-19, mas ainda não foi aprovado para esse uso. Até o momento, o medicamento não possui registro na ANVISA.

Análise da evidência

Pergunta

1) Favipiravir é eficaz no tratamento de pacientes com Covid-19?

População	Indivíduos com Covid-19
Intervenção (tecnologia)	Favipiravir
Comparação	sem restrição

Desfechos (*Outcomes*)	Segurança Tempo de internação Eficácia
Tipo de estudo	Revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais

Métodos

A partir da pergunta de pesquisa foram realizadas buscas nas bases eletrônicas Medline via Pubmed, Embase, Cochrane Library e nas bases de dados da Organização Mundial de saúde (OMS) em 4 de agosto de 2020, com estratégias de busca baseadas no acrônimo PICO, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed via Medline	((((((((COVID-19) OR ("2019 novel coronavirus disease"[All Fields])) OR ("covid19"[All Fields])) OR ("2019 novel coronavirus infection"[All Fields])) OR ("2019-nCoV infection")) OR ("coronavirus disease 2019"[All Fields])) OR (2019-nCoV)) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields])) OR (SARS-CoV-2)) AND (((((favipiravir) OR (T-705 cpd)) OR (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide)) OR (Avigan))	94
The Cochrane Library	#1 COVID-19 #2 '2019 novel coronavirus disease' #3 COVID19 #4 '2019 novel coronavirus infection' #5 '2019 nCoV infection' #6 'coronavirus disease 2019' #7 2019 nCoV #8 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #10 favipiravir #11 #9 and #10	19
Embase	('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019-ncov infection' OR 'covid 19' OR 'covid 2019' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'sars coronavirus 2' OR 'sars-cov-2' OR 'sars2 (virus)' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'ncov-2019') AND ('favipiravir'/exp OR 'favipiravir'	271
WHO	favipiravir	35

Foram incluídos estudos de revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais que avaliaram o uso de favipiravir no tratamento de pacientes com Covid-19.

A pesquisa nas bases de dados recuperou 419 registros. Após a remoção das duplicatas, foi realizada a exclusão dos estudos não elegíveis pela leitura de título e resumo. Foram selecionados quatro estudos para leitura na íntegra, os quais foram incluídos nesta revisão.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi efetuada com auxílio da Ferramenta da Colaboração Cochrane (10) para avaliação do risco de viés. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada através do uso da ferramenta AMSTAR 2.

Síntese das Evidências

As características dos estudos e o sumário das evidências estão dispostos na tabela 2. Por sua vez, a avaliação do risco de viés dos ECR pode ser visualizada na tabela 2. A avaliação da qualidade das evidências realizadas está descrita nas tabelas 3 e 4.

Tabela 2. Características dos estudos e sumário das evidências

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População (N)	Desfechos	Resultados
Chen, 2020	estudo prospectivo, randomizado, controlado, aberto, multicêntrico	Avaliar a eficácia clínica e segurança de Favipiravir versus Umifenovir como tratamento para COVID-19	116 no grupo Favipiravir e 120 no grupo Umifenovir	taxa de recuperação clínica em 7 dias. Definida como recuperação contínua (> 72 horas) da temperatura corporal, frequência respiratória, saturação de oxigênio e alívio da tosse. Latência para alívio da pirexia, latência para aliviar a tosse, taxa de oxigenoterapia auxiliar, ventilação mecânica não invasiva, mortalidade por todas as causas, dispneia, taxa de insuficiência respiratória e a taxa de pacientes necessários para receber cuidados intensivos em UTI. Eventos adversos	Comparação da taxa de recuperação clínica do dia 7: 55,86% no grupo umifenovir e 71,43% no grupo favipiravir (p = 0,0199). Favipiravir levou a latências mais curtas para alívio da pirexia (diferença: 1,70 dias, p <0,0001) e tosse (diferença: 1,75 dias, p <0,0001). Não houve diferença estatística entre oxigenoterapia auxiliar ou taxa de ventilação mecânica não invasiva (ambos p> 0,05). O EA associado ao Favipiravir mais frequentemente foi o aumento do ácido úrico sérico (16/116, OR: 5,52, p = 0,0014).
Cai, 2020	Controlado, não randomizado e aberto	avaliar os efeitos do favipiravir com interferon (IFN) -α x lopinavir/ritonavir para o tratamento de COVID-19	Favipiravir -FPV (35) versus lopinavir-LPV/ ritonavir-RTV (45)	momento da depuração viral (clearance viral) e taxa de melhora das tomografias computadorizadas (TC) de tórax no dia 14 após o tratamento	Houve uma redução significativa no tempo mediano até a depuração viral com favipiravir (4 dias; IQR = 2,5–9) em comparação com lopinavir/ritonavir (11 dias; IQR = 8–13; P < 0,001). No dia 14, 91,4% dos pacientes no braço do favipiravir apresentaram melhora radiográfica contra 62,2% no braço do lopinavir/ ritonavir.
Yamamura, 2020	estudo prospectivo, de centro único	avaliar o efeito da terapia de coquetel para COVID-19 grave	favipiravir oral (3600 mg dia 1, 1600 mg dia 2 a 14), metilprednisolona (1000 mg/3 dias) e heparina de baixo peso molecular (2000 UI a cada 12 h) ou não fracionada (10.000 a 12.000 UI/dia)	curso temporal de dados do laboratoriais/ Alterações na concentração de PaO2/FIO2, interleucina-6 e persepsina	favipiravir controlou parcialmente os mediadores inflamatórios, mas não completamente, nem o estado respiratório do paciente

Pilkington, 2020	Revisão	revisão das evidências existentes sobre a segurança do uso clínico do favipiravir no tratamento do COVID-19 ou qualquer indicação prévia	voluntários saudáveis ou para o tratamento do vírus Ebola, influenzas e COVID-19	EAs grau 1–4, EAs graves e descontinuação para EAs	29 estudos foram incluídos. As proporções de EAs de grau 1 a 4 no favipiravir foram de 28,2% vs 28,4% (valor p não significativo) nos grupos de comparação. A proporção de interrupções devido a EAs no favipiravir foi de 1,1% vs 1,2% (valor p não significativo) nos de comparação. Para EAs graves, a proporção foi de 0,4% em ambos os braços. Houve significativamente menos Eas gastrointestinais no favipiravir x comparadores [8,7% vs 11,5%; p = 0,003]. O favipiravir apresentou elevações significativamente maiores do ácido úrico do que os comparadores [5,8% vs 1,3%; p <0,0001].

Tabela 3. Avaliação do risco de viés de ECR, segundo a ferramenta da Cochrane

Estudo	**Domínio**						
	Geração da sequência aleatória	**Ocultação da alocação**	**Cegamento de participantes e profissionais**	**Cegamento de avaliadores de desfechos**	**Desfechos incompletos**	**Relato de desfecho seletivo**	**Outras fontes de viés**
Chen, 2020	Baixo	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Cai, 2020	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Yamamura, 2020	Ato	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto

Tabela 4. Avaliação da qualidade da evidência, segundo a ferramenta da AMSTAR 2.

AMSTAR 2	Pilkington, 2020
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	No
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
RCT or NRSI	No

Síntese dos resultados

O favipiravir foi identificado como tendo atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2, apesar de exigir uma alta concentração em comparação com a cloroquina ou o remdesivir (EC 50 = 61,88 μM) (11).

Um estudo de controle randomizado mostrou que os pacientes com COVID-19 tratados com favipiravir tiveram uma taxa de recuperação superior (71,43%) do que os tratados com umifenovir (55,86%), e a duração da febre e tempo de alívio da tosse são significativamente menores no grupo do favipiravir do que no grupo umifenovir (12). A redução da febre (2,5 dias vs. 4,2 dias), alívio da tosse (4,57 dias vs. 5,98 dias) e a taxa de oxigenoterapia auxiliar ou ventilação mecânica não invasiva (8,16% vs. 17,12%) durante o estudo no grupo experimental foi significativamente melhor que o grupo controle. Este estudo está registrado com Chictr.org.cn, número ChiCTR200030254.

Cai e colaboradores realizaram um estudo não randomizado e aberto (ChiCTR2000029600) com 80 pacientes (35 tratados com favipiravir e 45 com lopinavir/ritonavir) com COVID-19 na China. Foram incluídos no estudo pacientes com infecção leve ou moderada com até 7 dias de curso da doença. O braço do favipiravir recebeu uma dose de 1600 mg por via oral duas vezes ao dia no dia 1, seguidos por 600 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 2 a 14. Todos os pacientes do estudo também receberam IFN-α1b 60 µg. Os resultados mostraram que houve uma redução significativa no tempo médio até a depuração viral com favipiravir (4 dias; intervalo interquartil - IQR = 2,5 a 9) em comparação com lopinavir/ritonavir (11 dias; IQR = 8–13; $p < 0{,}001$). Além disso, no dia 14, 91,4% dos pacientes tratados com favipiravir apresentaram melhora radiográfica contra 62,2% no grupo controle. O número total de reações adversas no braço favipiravir foi quatro (11,43%), o que foi significativamente menor do que as 25 reações adversas (55,56%) no braço controle ($p < 0{,}001$). No braço da favipiravir, dois pacientes apresentaram diarreia, um apresentou lesão hepática e outro uma dieta deficiente. Enquanto no braço controle, os pacientes apresentaram diarreia, vômito, náusea, erupção cutânea, lesão hepática e palpitações (13). As limitações do estudo são principalmente devido ao desenho em que foi realizado, não se tratando de ECR, duplo-cego, o que pode ter levado a um viés de seleção no recrutamento de pacientes.

Uma revisão de 29 estudos resgatados a partir de buscas nos bancos de dados EMBASE e MEDLINE, complementada por busca na literatura cinzenta e no site ClinicalTrials.gov, avaliou os eventos adversos (EAs) do favipiravir em humanos saudáveis ou com infecção viral. Os comparadores foram oseltamivir, umifenovir, lopinavir/ritonavir ou placebo. O acompanhamento dos estudos foram entre 5 e 21 dias. A proporção de EAs de grau 1 a 4 no favipiravir foi de 28,2%

comparado a 28,4% no grupo controle, porém sem significância estatística. A proporção de interrupções devido a EAs no favipiravir foi de 1,1% enquanto no grupo controle foi de 1,2% (valor p não significativo). A proporção de elevações no teste de função hepática no favipiravir foi de 2,1% e 2,4% no grupo comparador (valor p não significativo). Para EAs graves, a proporção foi de 0,4% em ambos os braços. Houve uma diferença estatisticamente significativa na proporção de EAs gastrointestinais (8,7% vs. 11,5%; p = 0,003), com menos eventos ocorrendo no grupo tratado com favipiravir do que nos braços de comparação (5). A evidência foi considerada de qualidade extremamente baixa (Tabela 4).

Estudo prospectivo, de centro único, com treze pacientes que necessitaram de ventilação mecânica devido à COVID-19 avaliou a eficácia do favipiravir oral (3600 mg no dia 1, 1600 mg do dia 2 ao dia 14) com metilprednisolona (1000 mg por 3 dias) e heparina de baixo peso molecular ou não fracionada na alteração de mediadores inflamatórios. O curso clínico do tratamento indicou que o favipiravir podia controlar parcialmente os mediadores inflamatórios, mas não o estado respiratório. A inflamação e a tempestade de citocinas continuaram após a administração do favipiravir, mas foram controladas com glucocorticoide (14).

A fim de verificar evidências adicionais futuras foram realizadas buscas nas bases de registro de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov localizando 25 ensaios registrados. Estes ensaios incluem ensaios controlados randomizados ou não, que buscam avaliar a eficácia e segurança de favipiravir sozinho ou em associação. Os registros dos ensaios clínicos estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Ensaios clínicos registrados avaliando o favipiravir para tratamento da COVID-19

Identificação	País	status	Pacientes	Intervenção
NCT04336904	Itália	Ativo, não recrutando	COVID-19-Moderado	Favipiravir: Dia 1: 1800mg, BID; Dia 2 e depois: 600mg, TID, por no máximo 14 dias x placebo
NCT04358549	Estados Unidos	Recrutamento	48 horas após a hospitalização por infecção por SARS-CoV-2	favipiravir 1800 mg BID mais tratamento padrão (TP) Dias 2-14: 1000 mg BID mais TP x TP
NCT04359615	Irã	Ainda não recrutando	Casos confirmados com COVID-19 com tempo de início dos sintomas deve ser agudo (dias ≤ 10)	Favipiravir x hidroxicloroquina
NCT04425460	China, Alemanha, Romênia	Ainda não recrutando	COVID-19-Moderado	Favipiravir x Placebo
NCT04349241	Egito	Ainda não recrutando	Pacientes com COVID-19 com sintomas leves a moderados	Favipiravir x terapia padrão
NCT04402203	Bangladesh	Recrutamento	Pacientes com COVID-19 hospitalizados	Favipiravir x terapia padrão
NCT04411433	Turquia	Recrutamento	COVID-19 leve a moderado	Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) Favipiravir (3600 mg + 1600 mg) Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) combinado a hidroxicloroquina Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) + azitromicina x hidroxicloroquina ou hidroxicloroquina + azitromicina
NCT04387760	Bahrein	Ainda não recrutando	COVID-19 leve	Favipiravir x hidroxicloroquina
NCT04392973	Arábia Saudita	Ainda não recrutando	COVID-19 moderado ou grave	Favipiravir + hidroxicloroquina x Tratamento padrão
NCT04303299	Tailândia	Ainda não recrutando	COVID-19 leve e moderado ou grave	Oseltamivir + cloroquina: COVID19 leve Darunavir/ Ritonavir + oseltamivir Lopinavir/Ritonavir + oseltamivir: COVID19 leve Lopinavir/Ritonavir + oseltamivir: moderado a grave Favipiravir + lopinavir/Ritonavir: moderada a grave darunavir/ritonavir oseltamivir cloroquina: moderada a grave darunavir/ritonavir favipiravir cloroquina: moderada a grave x quarentena convencional
NCT04310228	China	Recrutamento	COVID-19 leve e moderado ou grave	Favipiravir + tocilizumabe x Favipiravir x tocilizumabe
NCT04376814	Irã	Inscrição por convite	Pacientes com COVID-19 hospitalizados	Favipiravir x hidroxicloroquina+ Lopinavir/Ritonavir
NCT04501783	China	Recrutamento	COVID-19 leve e moderado ou grave	Favipiravir x tratamento regular Outros tratamentos além do lopinavir/ ritonavir, cloroquina, hidroxicloroquina, arbidol e colomicina podem ser administrados
NCT04373733	Reino Unido	Ainda não recrutando	admissão no hospital por um período que deve durar ≥ 1 noite	Favipiravir + tratamento padrão x hidroxicloroquina, azitromicina, zinco e padrão de cuidados
NCT04351295	Egito	Ainda não recrutando	COVID-19 leve e moderado ou grave	Favipiravir x Placebo

NCT04346628	Estados Unidos	Ainda não recrutando	COVID-19 leve	Favipiravir x Placebo
NCT04345419	Egito	Ainda não recrutando	COVID-19 leve e moderado ou grave	Chloroquina x Faviprevir x nitazoxanida x Ivermectina x Niclosamida x oseltamivir ou combinação de qualquer um dos tratamentos acima
NCT04400682	Turquia	Ainda não recrutando	Paciente sem COVID-19	Droga de teste 200 mg de favipiravir x Medicamento Referência 200 mg favipiravir
NCT04406194	Turquia	Ativo, não recrutando	Paciente sem COVID-19	Droga de teste 200 mg (FAVICOVIR) de favipiravir x Medicamento Referência 200 mg favipiravir
NCT04407000	Turquia	Ainda não recrutando	Paciente sem COVID-19	Droga Teste: Favipiravir 200 mg (LOQULAR) x Medicamento Referência: Favipiravir 200 mg (Avigan)
NCT04464408	Arábia Saudita	Ainda não recrutando	COVID-19 leve	Favipiravir 1800 mg x placebo
NCT04474457	Turquia	Recrutando	COVID-19	Favipiravir
NCT04448119	Toronto	Ainda não recrutando	COVID-19	Favipiravir 1.000 mg
NCT04499677	Londres	Ainda não recrutando	COVID-19	Favipiravir Lopinavir/ Ritonavir Placebo
NCT04445467	Bayside Health	Ainda não recrutando	COVID-19	800 mg de favipiravir x placebo

4. CONCLUSÕES

Essa revisão sistemática rápida identificou dois estudos com alto risco de viés que demostraram um benefício clínico do favipiravir em relação aos antivirais umifenovir e lopinavir/ritonavir. O medicamento mostrou uma melhora parcial dos mediadores inflamatórios dos pacientes acometidos pela Covid-19. De forma complementar, foram encontrados 25 ensaios clínicos registrados em andamento, sem nenhum resultado publicado até o momento, que se propõem a avaliar os efeitos do favipiravir em pacientes com infecção pela Covid-19. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas e de baixa qualidade metodológica, dessa forma, à exceção de um contexto de uso compassivo ou de pesquisa clínica, o uso do Favipiravir não é indicado para o manejo de pacientes com Covid-19. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

5. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A look into the Ecology of this Emerging Disease. Adv Anim Vet Sci. 2020;8:234–7.
2. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;101623.
3. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE [Internet]. Versão 3. Ministério da Saúde, Secretaria deAtenção Primária à Saúde, organizadores. Brasília; 2019. 33 p. Available at: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/20200320_ProtocoloManejo_ver03.pdf
4. Wu R, Wang L, Kuo HCD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. Curr Pharmacol Reports. 2020;1.
5. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? Vol. 6, Journal of virus eradication. Mediscript; 2020. p. 45–51.
6. Yousefi B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaei M, Eslami M. A global treatments for coronaviruses including COVID-19. Journal of Cellular Physiology. Wiley-Liss Inc.; 2020.
7. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K, et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. Antimicrob Agents Chemother. março de 2005;49(3):981–6.
8. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Vol. 93, Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences. Japan Academy; 2017. p. 449–63.
9. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Vol. 100, Antiviral Research. 2013. p. 446–54.
10. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343:d5928.
11. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res [Internet]. 2020;(PG-). Available at: https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0 NS -
12. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. 15 de abril de 2020;2020.03.17.20037432.
13. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering [Internet]. 2020;(PG-). Available at: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631 NS -
14. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19 [Internet]. Vol. 24, Critical care (London, England). NLM (Medline); 2020 [citado 4 de agosto de 2020]. p. 413. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347251/